

Krzysztof J. Filipiak<sup>1, 2</sup>, Andrzej Tykarski<sup>3</sup>, Danuta Czamecka<sup>4</sup>, Stefan Grajek<sup>5</sup>,  
Krzysztof Narkiewicz<sup>6</sup>, Grzegorz Opolski<sup>1</sup>, Janina Stępińska<sup>7</sup>, Krystyna Widecka<sup>8</sup>

KONSENSUS

<sup>1</sup>*Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego*<sup>2</sup>*Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego*<sup>3</sup>*Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu*<sup>4</sup>*Klinika Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie*<sup>5</sup>*Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu*<sup>6</sup>*Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego*<sup>7</sup>*Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Warszawie*<sup>8</sup>*Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego*

# Miejsce wazodylatacyjnych leków beta-adrenolitycznych w terapii nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych. Stanowisko ekspertów

The role of beta-blockers with vasodilative effect in the management of hypertension and its cardiovascular complications. Expert opinion

## Cel opracowania stanowiska ekspertów

Mimo wyraźnych zaleceń częstszego stosowania skojarzonej terapii hipotensyjnej w celu farmakologicznej kontroli ciśnienia tętniczego, nadal w praktyce klinicznej lekarze rozpoczynają terapię nadciśnienia tętniczego od wyboru jednego leku. Stąd tak istotne jest posiadanie przez określoną grupę leków hipotensyjnych statusu „leków I rzutu”. Aktualnie w Europie za tak zwane leki pierwszego wyboru stosowane w monoterapii uznaje się pięć grup leków hipotensyjnych: diuretyki tiazydowe, beta-adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora AT1 dla angiotensyny II (sartany) [1].

W ostatnich 20 latach pojawiały się doniesienia podnoszące problem bezpieczeństwa stosowania niektórych grup leków hipotensyjnych (większe ryzyko nowotworu związane z antagonistami wapnia, inhi-

bitorami konwertazy angiotensyny, a obecnie z sartanami niż innymi lekami hipotensyjnymi) i skuteczności w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych (większe ryzyko zawału serca związane z antagonistami wapnia i sartanami niż innymi lekami hipotensyjnymi), a tym samym kwestionujące zasadność ich powszechnego stosowania jako leków I rzutu w terapii nadciśnienia tętniczego. Obecnie podnosi się podobne zastrzeżenia w stosunku do beta-adrenolityków i ich mniejszej efektywności w redukcji ryzyka udaru mózgu.

Wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa i korzyści stosowania leków beta-adrenolitycznych są oparte na wynikach dużych badań klinicznych i metaanaliz, a także znajdują potwierdzenie w obserwacjach z badań hemodynamicznych, ale uznanie tych zastrzeżeń spowodowałoby niekontrolowany odwrót od beta-adrenolityków; ich masowe odstawianie byłoby niebezpieczne. Jednocześnie beta-adrenolityki są niezwykle zróżnicowaną grupą leków hipotensyjnych, która szczególnie nie poddaje się zasadzie „efektu klasy”, natomiast międzynarodowe wytyczne leczenia nadciśnienia tętniczego z oczywistych względów niechętnie wyróżniają poszczególne leki hipotensyjne w obrębie grup. Dlatego autorzy niniejszego opracowania postanowili przeanalizować

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak  
I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
tel.: (22) 599-18-18  
e-mail: [krzysztof.filipiak@wum.edu.pl](mailto:krzysztof.filipiak@wum.edu.pl)



Copyright © 2010 Via Medica, ISSN 1428-5851

miejsce leków beta-adrenolitycznych w terapii nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych, w świetle aktualnego stanu wiedzy i ze szczególnym uwzględnieniem podgrupy beta-adrenolityków wazodylatacyjnych, które w ich opinii są pozbawione wielu niekorzystnych właściwości typowych dla klasycznych beta-adrenolityków.

### Aktualna pozycja leków beta-adrenolitycznych w wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego

Pierwszy beta-adrenolityk, klasyczny, niekardio-selektywny propranolol został wprowadzony do praktyki klinicznej w 1964 roku [2]. W tym samym roku opublikowano doniesienie o jego właściwościach hipotensyjnych [3]. Beta-adrenolityki są zatem lekami hipotensyjnymi o prawie 50-letnim doświadczeniu w stosowaniu, chociaż obecnie używane beta-adrenolityki znacząco odbiegają od leków pierwszej generacji, które wchodziły do praktyki klinicznej w latach 70. ubiegłego wieku.

Po raz pierwszy leki beta-adrenolityczne zostały wymienione jako leki hipotensyjne II rzutu w wytycznych amerykańskich *Joint National Committee 3* (JNC-3) w 1980 roku (tab. I) [4]. Cztery lata później stanowiły już grupę leków I rzutu, równorzędną z diuretykami tiazydowymi w wytycznych JNC-4 [5]. Następnie beta-adrenolityki utrzymywały, mimo rozwoju nowych grup leków hipotensyjnych, pozycję leków, od których można było rozpocząć terapię hipotensyjną w sposób zgodny z wytycznymi zarówno amerykańskimi, jak i europejskimi. Sytuacja zmieniła się w 2003 roku [6], kiedy beta-adrenolityki utraciły statut leków I rzutu w wytycznych JNC-7 na skutek wyników badania *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) [7], które zdominowało zalecenia amerykańskie, pozycjonując diuretyki tiazydowe jako je-

dyną grupę leków I rzutu. Z niezrozumiałych względów leki beta-adrenolityczne nie zostały włączone do badania ALLHAT.

Mimo to w zaleceniach europejskich *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* 2003 (ESH/ESC) [8] beta-adrenolityki nadal pozostały jedną z pięciu podstawowych grup leków hipotensyjnych. Wyniki badania *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT) [9] oraz istotne doniesienie w czasopiśmie „Lancet” w 2005 roku (metaanaliza Lindholma i wsp.) [10], kwestionujące korzyści ze stosowania beta-adrenolityków w terapii hipotensyjnej, spowodowało obniżenie preferencji dla tej grupy leków w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym z I do IV rzutu w wytycznych brytyjskich *British Hypertension Society/National Institute of Health and Clinical Excellence* (BSH/NICE) z 2006 roku [11] i zawężenie wskazań do rozpoczęcia terapii hipotensyjnej od beta-adrenolityków do chorych poniżej 60. roku życia w zaleceniach kanadyjskich *Canadian Hypertension Education Program* (CHEP) z 2006 roku [12]. Również te zastrzeżenia nie doprowadziły do wycofania beta-adrenolityków z listy leków przeznaczonych do stosowania w monoterapii w nadciśnieniu tętniczym w wytycznych ESH/ESC z 2007 roku, ze względu na wyniki innych metaanaliz wskazujących na porównywalne korzyści stosowania różnych grup leków hipotensyjnych uznanych za leki I rzutu oraz z uwagi na dominującą koncepcję indywidualizacji terapii hipotensyjnej, według której zastosowanie beta-adrenolityków jest niezbędne w wielu wskazaniach szczegółowych, związanych z nadciśnieniem tętniczym [1].

W aktualizacji zaleceń europejskich ESH z 2009 roku [13] musiano wziąć pod uwagę wyniki kolejnej poważnej obserwacji (metaanaliza Bangalore i wsp.) [14] sugerującej niekorzystny wpływ podstawowego mechanizmu działania beta-adrenolityków, jakim jest zwolnienie czynności serca, na ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Chociaż zasadność tradycyjnej klasyfikacji leków I, II i III rzutu została generalnie podważona, to *de facto* aktualizacja wytycznych ESH z 2009 roku eliminuje beta-adrenolityki z terapii niepowikłanego nadciśnienia tętniczego, zalecając w takich przypadkach w trzech pierwszych krokach skojarzenie leku blokującego układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) z antagonistą wapnia i/lub diuretykiem tiazydowym. W dokumencie tym podkreślono jednak, że zastrzeżenia wobec beta-adrenolityków trudno odnieść do ich podgrupy o właściwościach wazodylatacyjnych, a szczególnie do karwedilolu i nebiwololu. By to wyjaśnić, warto dobrze zrozumieć, jakie rodzaje niekorzystnych działań leków beta-adrenolitycznych zostały zaobserwowane (tab. II) i jakie są ich potencjalne mechanizmy.

**Tabela I.** Pozycja leków beta-adrenolitycznych w leczeniu nadciśnieniem tętniczym niepowikłanego w zaleceniach amerykańskich i europejskich

JNC-3 (1980) — leki hipotensyjne II rzutu
JNC-4 (1984) — leki hipotensyjne I rzutu
JNC-7 (2003) — leki hipotensyjne III rzutu
ESH/ESC (2003) — leki hipotensyjne I rzutu
ESH (2009) — leki hipotensyjne IV rzutu
BSH (2004) — leki hipotensyjne I rzutu
BSH (2006) — leki hipotensyjne IV rzutu

Objaśnienia skrótów w tekście

**Tabela II.** Zastrzeżenia wobec klasycznych leków beta-adrenolitycznych w terapii nadciśnienia tętniczego

Niekorzystny wpływ na parametry metaboliczne (węglowodanowe i lipidowe)
Zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy
Mniejsza efektywność protekcji zmian narządowych
Nasilanie zaburzeń erekcji
Mniejsza redukcja śmiertelności sercowo-naczyniowej v. antagonisty wapnia (ASCOT 2005)
Gorszy wpływ hipotensyjny na ciśnienie centralne w aortalii (CAFE 2006)
Mniejsza redukcja ryzyka udaru mózgu v. inne leki hipotensyjne (metaanaliza Lindholma i wsp. 2005)
Wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego przy zwolnieniu czynności serca pod wpływem beta-adrenolityka (metaanaliza Bangalore i wsp. 2009)

Objaśnienia akronimów w tekście

**Tabela III.** Farmakologiczna klasyfikacja beta-adrenolityków na generacje i grupy w obrębie generacji [15]

Generacje	Grupy	Charakterystyka	Przykłady
I	IA	Niekardioselektywne, z ISA	Oksprenolol Pindolol
	IB	Niekardioselektywne, bez ISA	Propranolol Nadolol
II	IIA	Kardioselektywne, z ISA	Acebutolol Celiprolol
	IIB	Kardioselektywne, bez ISA	Atenolol Metoprolol
	IIC	Bez ISA, o znacząco podwyższonej kardioselektywności	Betaksolol Bisoprolol Metoprolol XL/CR
III	III	Dodatkowe właściwości pleiotropowe oraz działanie wazodylatacyjne	Karwedilol Nebivolol

ISA (*intrinsic sympathomimetic activity*) — wewnętrzna aktywność sympatykomimetyczna; XL — postać o spowolnionym uwalnianiu; CR — postać o kontrolowanym uwalnianiu

### Klasyfikacja leków beta-adrenolitycznych i problem „efektu klasy”

Powszechnie akceptowana klasyfikacja farmakologiczna beta-adrenolityków wyróżnia ich trzy generacje, a w obrębie generacji I i II — podgrupy numerowane alfabetem łacińskim (tab. III) [15].

W farmakologicznej klasyfikacji beta-adrenolityków widać, jak wiele elementów przemawia za szczególną pozycją leków III generacji. Z leków I generacji w praktyce klinicznej został właściwie tylko propranolol, stosowany przy współistnieniu nadczynności tarczycy. W obrębie leków II generacji z dużą ostrożnością podchodzi się do grupy A, która obejmuje substancje o właściwościach sympatykomimetycznych (acebutolol, celiprolol) — aktualnie krytykuje się ich potencjalną zdolność do poszerzania strefy zawału w przypadku zastosowania w krytycznym niedokrwieniu (leków tych nie powinno się zatem stosować u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, *ex definitione* narażonych na ryzyko wystąpienia zawału serca). W grupie B klasycznym lekiem kardioselektywnym (atenolol, metoprolol) stawia się

zarzut, oparty na wynikach wspomianej w niniejszym, stanowisku metaanalizy Lindholma i wsp. [10], a także na wtórnych analizach badania *Carvedilol or Metoprolol European Trial* (COMET) [16] — względnego zwiększania ryzyka udaru mózgu w porównaniu z innymi lekami hipotensyjnymi, a także w porównaniu z innymi beta-adrenolitykami. Grupa C w obrębie II generacji jest z kolei dość sztucznie wyodrębniona z grupy B, a więc, jeżeli zarzuty w stosunku do atenololu i metoprololu zostaną potwierdzone w przyszłości, miejsce leków klasyfikowanych w tej podgrupie w farmakoterapii kardiologicznej również będzie musiało zostać przeddefinowane. Leki z podgrupy C II generacji nie są bowiem z punktu widzenia właściwości farmakologicznych aż tak odmienne od starszych przedstawicieli swojej klasy: atenololu i metoprololu (tab. IV).

Istnieje pogląd, że przyszłość nowoczesnej blokady wydaje się zatem związana z działaniem wazorelaksacyjnym, poprawiającym przepływ nerkowy, korzystnie modulującym ciśnienie centralne i falę odbicia, z działaniem pleiotropowym i antyoksydacyjnym. Wszystkie te cechy można obecnie przypisać w największym stop-

**Tabela IV.** Porównanie właściwości farmakologicznych podstawowych leków beta-adrenolitycznych z grupy II B oraz II C. Zmodyfikowano na podstawie Opie i Yusuf [17]

	Beta <sub>1</sub> -selektywność	Działanie wazodylatacyjne	ISA	Lipofilność	Droga wydalania	T <sub>1/2</sub> [h]	Wiązanie z białkami osocza (%)
<b>Atenolol</b>	+	0	0	0	Nerki	6–7	10
<b>Metoprolol</b>	+	0	0	+	Wątroba	3–7	12
<b>Metoprolol XL</b>	+	0	0	+	Wątroba	12–20	10
<b>Betaksolol</b>	+	0	0	++	Wątroba (nerki)	14–22	50
<b>Bisoprolol</b>	+	0	0	+	Wątroba/nerki	9–15	30

ISA (intrinsic sympathomimetic activity) — wewnętrzna aktywność sympatykomimetyczna; XL — postać o spowolnionym uwalnianiu; T<sub>1/2</sub> — okres półtrwania leku; h — godziny

niu dwóm beta-adrenolitykom wazodylatacyjnym: nebiwololowi lub karwedilolowi [18]. Tak znaczne różnice między poszczególnymi beta-adrenolitykami każą w sposób szczególny zaprzeczyć istnieniu „efektu klasy” w tej zróżnicowanej grupie leków.

### Zastrzeżenia wobec leków beta-adrenolitycznych w terapii hipotensyjnej

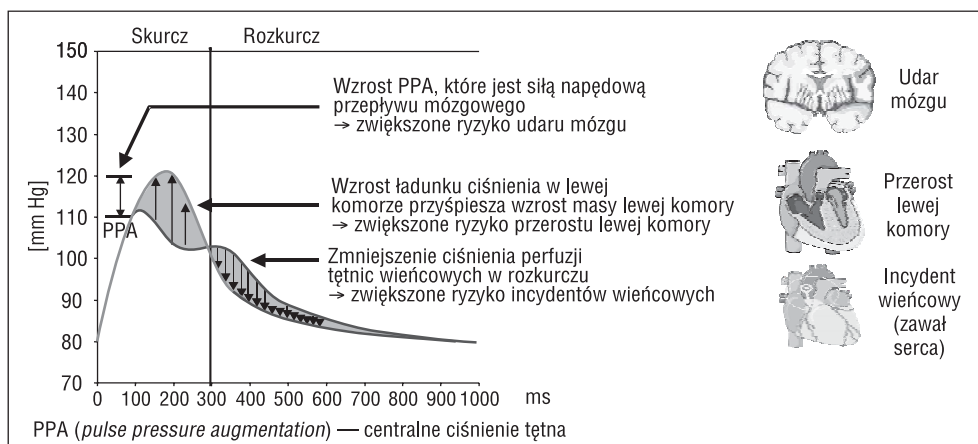
Od dawna zauważano, że klasyczne beta-adrenolityki posiadają wiele niekorzystnych właściwości metabolicznych: podwyższają stężenie triglicerydów, obniżają stężenie frakcji przeciwmiażdżycowej cholesterolu frakcji HDL, upośledzają insulinowrażliwość i tolerancję glukozy, a także powodują wzrost masy ciała [19–21]. Pierwotną przyczyną tych działań niepożądanych jest przede wszystkim zablokowanie receptorów beta<sub>2</sub> w tkance tłuszczowej oraz w ścianie naczyń tętniczych tkanki mięśniowej [22]. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia aktywności lipazy lipoproteinowej i spadku perfuzji mięśni szkieletowych. W praktyce klinicznej stosowanie beta-adrenolityków wiąże się z tych powodów z relatywnie większym ryzykiem rozwoju cukrzycy w porównaniu z nowszymi grupami leków hipotensyjnych [23] oraz mniejszą, w stosunku do spodziewanej na podstawie wielkości spadku ciśnienia tętniczego, redukcją ryzyka incydentów wieńcowych. Dodatkową tego przyczyną może być mniejsza efektywność leków beta-adrenolitycznych w prewencji zmian narządowych związanych z chorobą nadciśnieniową [24–26]. Tym niemniej przyjmowano, że w ostatecznym rozrachunku dominują korzyści związane z efektem hipotensyjnym beta-adrenolityków, stąd stosowanie leków tej grupy w terapii hipotensyjnej

nie było do niedawna kwestionowane w kontekście zaburzeń metabolicznych i mniejszej efektywności narządoprotekcyjnej.

Nasilenie opisanych zaburzeń jest tym mniejsze, im bardziej kardioselektywny jest beta-adrenolityk. Jednak nawet wybitnie kardioselektywne, klasyczne beta<sub>1</sub>-adrenolityki powodują w pewnym stopniu zaburzenia metaboliczne. Dopiero dodatkowe właściwości wazodylatacyjne niektórych beta-adrenolityków (karwedilol, nebiwolol) sprawiają, że ich wpływ na parametry gospodarki lipidowej i węglowodanowej jest pozytywny [27–29].

Kolejne wątpliwości wobec leków beta-adrenolitycznych przyniosły wyniki badania ASCOT, wykazujące przewagę terapii hipotensyjnej opartej na antagoniście wapnia nad leczeniem opartym na beta-adrenolityku, zarówno w zakresie redukcji ryzyka udaru mózgu, jak i zmniejszenia śmiertelności ogólnej oraz sercowo-naczyniowej [9], a także rezultaty wspomnianej metaanalizy Lindholma i wsp., która wykazała istotnie mniejsze korzyści stosowania beta-adrenolityków w porównaniu z innymi grupami leków hipotensyjnych w prewencji udaru mózgu, mimo porównywalnego efektu hipotensyjnego [10]. Spośród potencjalnych przyczyn tych niekorzystnych dla beta-adrenolityków wyników, poza wspomnianym niekorzystnym oddziaływaniem na parametry metaboliczne, po raz pierwszy zwrócono uwagę na wpływ leków hipotensyjnych na ciśnienie centralne w aorcie, a więc to ciśnienie, które bezpośrednio oddziałuje na serce, mózg i nerki, czyli na narządy docelowe związane z powikłaniami nadciśnienia tętniczego (ryc. 1).

W badaniu *Conduit Artery Function Evaluation* (CAFE) przeprowadzonym w subpopulacji badania ASCOT wykazano, że ciśnienie centralne w aorcie było istotnie wyższe w grupie leczonej beta-adrenoli-



**Rycina 1.** Wpływ podwyższonego ciśnienia centralnego w aorcie na ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych

tykiem, za co odpowiadał podwyższony tak zwany wskaźnik wzmocnienia, parametr hemodynamiczny wynikający z istnienia fali odbitej od tętniczek oporowych, która nakłada się na falę napływu krwi z lewej komory serca do aorty, podwyższając w niesprzyjających warunkach centralne ciśnienie skurczowe [30].

Istnieją trzy potencjalne mechanizmy mogące prowadzić do niekorzystnego wpływu beta-adrenolityka na wskaźnik wzmocnienia i w konsekwencji mniej efektywnego obniżania ciśnienia centralnego w aorcie w porównaniu z wpływem na ciśnienie obwodowe. Pierwszy, to ewentualny gorszy wpływ na szybkość fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*), która jest miarą sztywności tętnic. Zwiększona PWV oznacza przyspieszenie fali odbitej, która trafia na szczyt fali napływu, powodując wyższy wskaźnik wzmocnienia. W badaniu CAFE nie wykazano jednak różnic PWV między badanymi grupami, co sprawia, że ten mechanizm jest mniej prawdopodobny. Drugi mechanizm to możliwość zmiany oddalenia miejsc odbicia fali ciśnienia pod wpływem stosowanych leków. Zablokowanie receptorów  $\beta_2$  może prowadzić do relatywnie większego obkurczenia tętniczek oporowych i fala tętna może się odbijać bardziej proksymalnie, a skrócenie drogi prowadzi ponownie do wzrostu wskaźnika wzmocnienia przez falę odbitą, szczególnie w porównaniu z lekiem działającym wazodylatacyjnie, jak miało to miejsce w badaniu ASCOT. Trzeci mechanizm to przedłużone trwanie skurczu lewej komory na skutek chronotropowego działania beta-adrenolityka. W konsekwencji szczyt fali napływu ulegałby opóźnieniu i nawet biegnąca z tą samą szybkością fala odbita w przypadku leczenia beta-adrenolitykiem zwiększałaby wskaźnik wzmocnienia i ciśnienie centralne. Rzeczywiście w populacji badania ASCOT grupa leczona atenololem cechowała się niższą czynnością akcji serca. Wydawało się, że przyjęcie tego trzeciego

mechanizmu jest niemożliwe, ponieważ burzyłoby trudny do obalenia kanon, że im wolniejsza — w granicach fizjologicznych — czynność serca, tym mniejsze ryzyko sercowo-naczyniowe.

Okazało się jednak, że zasada ta może nie dotyczyć pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. W 2009 roku ukazała się metaanaliza Bangalore i wsp., która wykazała, że w przypadku niepowikłanego nadciśnienia tętniczego, w odróżnieniu od pacjentów z niewydolnością serca, stabilną chorobą wieńcową lub osób po przebytym zawał serca, zwolnienie czynności serca za pomocą beta-adrenolityka wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zgonu i incydentów sercowo-naczyniowych [14]. Obserwacja ta składa się w logiczną, patofizjologiczno-kliniczną całość z wynikami badania CAFE, stanowiąc poważną podstawę do zakwestionowania roli beta-adrenolityków w terapii nadciśnienia tętniczego, ponieważ podważa korzyści podstawowego mechanizmu działania klasycznych leków beta-adrenolitycznych, jakim jest zwolnienie czynności serca.

W wielu komentarzach podkreślano, że zarówno badania ASCOT/CAFE, jak i kluczowe metaanalizy opierają się na wynikach dotyczących jednego, klasycznego beta-adrenolityka kardioselektywnego, jakim jest atenolol. W przekonaniu autorów niniejszego stanowiska różnice w mechanizmach działania i wpływie na parametry hemodynamiczne między beta-adrenolitykami klasycznymi a wazodylatacyjnymi sprawiają, że brakuje podstaw, by opisane zastrzeżenia odnieść do takich beta-adrenolityków, jak karwedilol czy nebiwolol.

## Co wyróżnia wazodylatacyjne leki beta-adrenolityczne?

Beta-adrenolityki wazodylatacyjne, co interesujące w kontekście poprzedniego podrozdziału auto-



rów prezentowanego stanowiska, nieco mniej skutecznie obniżają częstość akcji serca w porównaniu z klasycznymi adrenolitykami beta<sub>1</sub>-kardioselektywnymi. Efekt zwolnienia częstości akcji serca za pomocą beta-adrenolityków wazodylatacyjnych (nebiwolol, karwedilol) jest prawdopodobnie mniej wymierny, z uwagi na towarzyszące tym lekom rozszerzanie naczyń, spadek oporu obwodowego i próbę przeciwdziałania przez organizm nadmiernemu spadkowi ciśnienia tętniczego. O wiele skuteczniej i szybciej redukują częstość akcji serca klasyczne, pozbawione efektów naczyniowych, beta-adrenolityki, stąd też częściej i szerzej są stosowane w zaburzeniach rytmu serca oraz w kontroli częstości akcji serca, na przykład w migotaniu przedsionków.

W przypadku beta-adrenolityków wazodylatacyjnych do porównywalnej redukcji częstości akcji serca będzie się dochodzić znacznie dłużej, bo proces ustalenia się nowej homeostazy hemodynamicznej obejmuje nie tylko obniżenie częstości akcji serca, ale procesy wazodylatacji, spadku oporu obwodowego i ustalenia nowych warunków przepływu w lokalnych, narządowych układach krążenia.

Beta-adrenolityki wazodylatacyjne korzystniej od beta-adrenolityków pozbawionych tej cechy oddziałują na krążenie układowe, centralne ciśnienie tętnicze oraz przepływ w wielu dorzeczach narządów istotnych dla powikłań nadciśnienia tętniczego: serca, mózgu i nerek [31]. Przykładowo, u osób z obniżonym przesączaniem kłębuszkowym tradycyjne beta-adrenolityki powodują dalsze upośledzenie przepływu nerkowego krwi, podczas gdy karwedilol ma zdolność poprawy przesączania kłębuszkowego [32]. Szczególne walory poszerzania łóżyska naczyniowego czynią z beta-adrenolityków z funkcją wazodylatacyjną, pozbawionych wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (ISA, *intrinsic sympathomimetic activity*), leki z wyboru w obrębie tej grupy u coraz większej liczby pacjentów z rozsianą miażdżycą i chorobą naczyń obwodowych, których na co dzień się leczy.

Dostępne w Polsce dwa beta-adrenolityki spełniające wyżej zdefiniowane warunki brzegowe nowoczesnych preparatów III generacji (wazodylatacja, brak ISA), a mianowicie karwedilol i nebiwolol, wyróżniają też na tle klasy beta-adrenolityków szczególne zdolności antyoksydacyjne. O ile w przypadku nebiwololu zdolność ta jest zrozumiała, bo powiązana z pobudzaniem wydzielania tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) przez śródbłonek naczyń, w przypadku karwedilolu jest ona tłumaczona budową chemiczną (obecność specyficznej grupy karbazolowej) i była wielokrotnie potwierdzana w badaniach eksperymentalnych i klinicznych, w których wykazywano

antyoksydacyjny, antyproliferacyjny, hamujący apoptozę oraz zmniejszający wydzielanie endoteliny przez śródbłonek efekt karwedilolu, co jest szerzej omówione w dostępnym piśmiennictwie [33–36].

Szczególne, antyoksydacyjne właściwości karwedilolu być może wiążą się z jego kardioprotekcyjnym działaniem w modelach eksperymentalnych zapobiegania kardiomiopatii po doksorubicynie [37, 38], stały się zatem podstawą wskazywania go w zaleceniach kardiologicznych jako beta-adrenolityku preferowanego na przykład u kobiet z dysfunkcją mięśnia lewej komory w trakcie leczenia raka piersi [39].

Potencjał antyoksydacyjny nebiwololu wydaje się mieć z kolei nieco inny charakter. Nebiwolol jest lekiem oddziałującym zarówno na receptory beta<sub>1</sub> (adrenolityk), jak i beta<sub>3</sub> (adrenomimetyk). Poszukując odpowiedzi na pytanie, w jaki sposób nebiwolol uwalnia NO ze śródbłonka naczyń [40], opisano kilka potencjalnych mechanizmów (wpływ na mechanoreceptory ATP-zależne i wtórnie na receptory P2Y, wpływ na receptory estrogenowe ER-beta, wpływ metabolitów nebiwololu na receptory beta<sub>2</sub>-adrenergiczne), ale od kilku lat szczególnie podkreśla się w piśmiennictwie zdolność tego leku do bezpośredniego pobudzania receptorów beta<sub>3</sub>. Pobudzenie tego receptora w miokardium zwiększa dostępność NO dla serca, być może bezpośrednio przekłada się na efekt wazodylatacyjny w niektórych łóżyskach naczyniowych [41]. Plejotropowe, antyoksydacyjne działanie nebiwololu powiązано również z korzystnym wpływem na wybrane markery dysfunkcji śródbłonka, a dodatkowo — na parametry endokrynne tkanki tłuszczowej [28].

Wiedza farmakologiczna o nebiwololu przeszła istotną ewolucję w ciągu ostatniej dekady. Aktualnie wiadomo, że stosowany w praktyce klinicznej nebiwolol jest racemiczną mieszaniną prawo- i lewoskrętnych enancjomerów, zasadniczo różnych pod względem właściwości farmakodynamicznych. D-nebiwolol jest wysoce selektywnym beta<sub>1</sub>-adrenolitykiem, podczas gdy L-nebiwolol to klasyczny beta<sub>3</sub>-agonista. Poza wpływem naczyniowym i zdolnością generowania NO ze śródbłonka naczyń za pośrednictwem tego receptora, postuluje się, że potencjalne agonistyczne działanie nebiwololu na receptor beta<sub>3</sub> może w przyszłości okazać się jeszcze bardziej zaskakujące. Działając na receptor beta<sub>3</sub>, stymuluje się lipolizę i termogenezę w tkance tłuszczowej. Są już dostępne wyniki pierwszych badań eksperymentalnych, w których w modelu ludzkiej tkanki tłuszczowej wykazuje się *in vitro* efekt „odchudzania”, a więc zmniejszania objętości komórek tłuszczowych przy przemywaniu ich nebiwolelem, a zwłaszcza jego lewoskrętnym enancjomerem — L-nebiwolelem [42].

Gdyby te doniesienia niosły ze sobą implikacje praktyczne, rola nebiwololu u chorych z nadwagą, otyłością, zespołem metabolicznym i cukrzycą musiałaby zapewne wzrosnąć.

Podsumowując, poza działaniem wazodylatacyjnym, nowoczesne beta-adrenolityki klasyfikowane do III generacji tych leków, wykazują wiele dodatkowych cech nieobserwowanych w przypadku starszych przedstawicieli tej grupy. Pozwala to na nowo przyrzec się i określić miejsce tych związków w terapii hipotensyjnej i powikłaniach nadciśnienia tętniczego.

### **Postulowane miejsce wazodylatacyjnych leków beta-adrenolitycznych w terapii hipotensyjnej**

Historycznie silna pozycja beta-adrenolityków w leczeniu nadciśnienia tętniczego opiera się na wielu wczesnych próbach klinicznych, w których oceniano stosowanie leków beta-adrenolitycznych lub diuretyków w stosunku do placebo, ewentualnie porównywano te dwie grupy leków hipotensyjnych pomiędzy sobą (*Medical Research Council [MRC, MRC-Old], Metoprolol Atherosclerosis Prevention Hypertensives [MAPHY], Heart Attack Primary Prevention in Hypertension [HAPPHY], International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension [IPPPSH]*) [43–47]. Uogólniając, wyniki tych badań wykazały, że obie grupy leków zmniejszają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, beta-adrenolityki są nieco skuteczniejsze w młodszych grupach wiekowych i w prewencji powikłań sercowych, a diuretyki u osób starszych i w prewencji udaru mózgu.

Pozycja beta-adrenolityków w terapii niepowikłanego nadciśnienia tętniczego uległa stopniowemu osłabieniu w zaleceniach europejskich ESH/ESC z 2007 roku i ich aktualizacji ESH z 2009 roku z uwagi na przedstawione wyżej zastrzeżenia wobec tej grupy leków [1, 13]. Szczególnie kłopot sprawia mniejsza efektywność beta-adrenolityków w obniżaniu ciśnienia centralnego w aorcie, ponieważ parametr ten nie poddaje się prostej ocenie w gabinecie lekarskim, a zatem lekarz, obniżając efektywnie za pomocą leku beta-adrenolitycznego ciśnienie tętnicze obwodowe oceniane w pomiarze klasycznym, może nie mieć świadomości, że leczenie nie jest optymalne, ponieważ ciśnienie centralne w aorcie pacjenta jest relatywnie wyższe. W opinii autorów niniejszego stanowiska wymaga to poważnego przededefiniowania pozycji beta-adrenolityków w leczeniu nadciśnienia tętniczego i przedstawienia jej w formie pięciu podstawowych wskazówek terapeutycznych w następujący sposób:

1. W przypadku podjęcia decyzji o zastosowaniu beta-adrenolityka w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym preferowane powinny być preparaty o dodatkowych właściwościach wazodylatacyjnych, które wykazują porównywalny wpływ hipotensyjny na ciśnienie obwodowe i ciśnienie centralne, a zatem stwarzają szansę na optymalne poprowadzenie terapii nadciśnienia tętniczego. Ponadto beta-adrenolityki wazodylatacyjne nie są obciążone ryzykiem niekorzystnego wpływu na parametry gospodarki lipidowej, szczególnie u pacjentów bez wskazań do zastosowania statyn. W praktyce, w polskich realiach oznacza to wybór między karwedilem a nebiwololem. W wyborze tym, w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym, jedyną przesłanką jest odmienna długość działania tych leków. W przypadku monoterapii z dawkowaniem raz na dobę w nadciśnieniu I/II stopnia bardziej przydatny może być nebiwolol, w przypadku terapii skojarzonej z lekami dawkowanymi dwa razy na dobę w nadciśnieniu II/III stopnia — karwedilol.

2. Szczególnym wskazaniem do zastosowania w I rzucie leku beta-adrenolitycznego jest nadciśnienie tętnicze u osób w bardzo młodym wieku, z tak zwanym nadciśnieniem hiperkinetycznym, u których na skutek wzmożonej aktywności układu adrenergicznego dochodzi do zwiększenia objętości wyrzutowej i częstości pracy serca oraz wzrostu aktywności reninowej osocza.

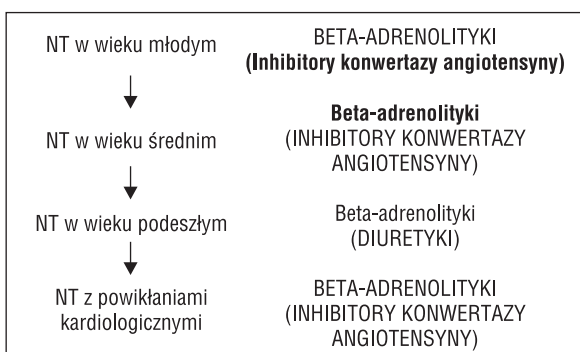
3. W przypadku mężczyzn z zaburzeniami erekcji lub w wieku usposabiającym do problemów z potencją, u których jest wskazane zastosowanie leku beta-adrenolitycznego, wybór preparatu wazodylatacyjnego jest szczególnie uzasadniony. Zalecenia ESH z 2009 roku słusznie podkreślają, że zastosowanie nebiwololu, w odróżnieniu od klasycznych beta-adrenolityków, nie wiąże się z ryzykiem zaburzeń wzdrodu.

4. Zgodnie z zasadami indywidualizacji terapii hipotensyjnej istnieje wiele sytuacji, chorób towarzyszących i postaci wtórnych nadciśnienia tętniczego, w których leki beta-adrenolityczne są preferowane lub niezbędne w terapii skojarzonej (tab. V). Wśród nich przypadki nadciśnienia tętniczego z powikłaniami sercowo-naczyniowymi oraz z zespołem metabolicznym i cukrzycą stanowią szczególne wskazanie do zastosowania beta-adrenolityków wazodylatacyjnych.

5. W starszych grupach wiekowych rola beta-adrenolityków maleje (ryc. 2). W typowych przypadkach nadciśnienia tętniczego u osób w wieku średnim i podeszłym leki tej grupy stosuje się w terapii skojarzonej w dalszej kolejności. Jednak u osób w starszym wieku częściej z nadciśnieniem tętniczym współistnieją choroby niedokrwienne serca i niewydolność serca, które stanowią wskazania do stosowa-

**Tabela V.** Wskazania do zastosowania leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (NT)

NT łagodne (hiperkinetyczne) w bardzo młodym wieku
Terapia skojarzona w NT umiarkowanym/ciężkim i opornym
NT z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca (prewencja wtórna zawału serca)
NT z towarzyszącą niewydolnością serca
NT z kardiomiopatią przerostową
NT z tętniakiem rozwarstwiającym aorty
NT z towarzyszącą migreną
NT z towarzyszącymi reakcjami lekowymi
NT z towarzyszącą marskością wątroby (żylaki przełyku)
NT z towarzyszącą jaskrą
NT w okresie okołoperacyjnym
NT w przebiegu nadczynności tarczycy
NT w przebiegu guza chromochłonnego (w skojarzeniu z alfa-adrenolitykiem)

**Rycina 2.** Zmienna rola leków beta-adrenolitycznych w historii naturalnej nadciśnienia tętniczego (NT)

nia nowoczesnych beta-adrenolityków wazodylacyjnych. W takiej sytuacji, mimo zaleceń ESH z 2009 roku, zastosowanie beta-adrenolityka wazodylacyjnego w II lub III rzucie w odpowiednim skojarzeniu (lek blokujący układ RAA lub antagonistę wapnia) jest dopuszczalne.

### Miejsce wazodylacyjnych leków beta-adrenolitycznych w terapii choroby niedokrwiennej serca

Beta-adrenolityki poprawiają rokowanie chorych po zawale serca, a u osób ze stabilną chorobą niedokrwienną serca zmniejszają dolegliwości wieńcowe, chociaż ostatecznie nie udowodniono, aby zmniejszały ryzyko zgonu i zawału serca w populacji bez przebytego uprzednio zawału. Beta-adrenolityki były

tradycyjnie uważane za leki niekorzystnie wpływające na profil lipidowy i węglowodanowy pacjentów. Dopiero wprowadzenie beta-adrenolityków z tak zwaną ISA pozwoliło na uzyskanie bardziej korzystnych efektów w zakresie cholesterolu frakcji HDL i triglicerydów, chociaż w przypadku wysoce kardioselektywnych beta-adrenolityków również nie ma w tym względzie wcześniej obserwowanych, niekorzystnych wpływów [19].

Ryzyko związane z możliwością poszerzenia się strefy zawału serca podczas długotrwałej terapii beta-adrenolitykami z wewnętrzną aktywnością współczulną, praktycznie zmarginalizowało jednak grupę beta-adrenolityków z tą cechą w terapii choroby wieńcowej.

Potencjalne przeciwmiażdżycowe działanie beta-adrenolityków wazodylacyjnych — ich korzystniejszy wpływ na śródbłonek naczyń, potencjał oksydoredukcyjny osocza i zdolności antyproliferacyjne jest aktualnie lepiej udowodniony niż dla beta-adrenolityków kardioselektywnych. W badaniu porównawczym z metoprololem, u chorych na nadciśnienie tętnicze i z pogrubiałym kompleksem *intima-media* w tętnicy szyjnej, karwedilol w istotnie większym stopniu wywoływał regresję miażdżycy, obniżał też istotnie bardziej osoczowe stężenia badanych parametrów zapalnych po roku terapii (białko C-reaktywne, interleukina 1, interleukina 18) [48]. Nebiwołol, w odróżnieniu od atenololu, u chorych na nadciśnienie tętnicze zmniejszał istotnie statystycznie stężenie frakcji oksydowanych cząsteczek LDL oraz potencjał oksydoredukcyjny osocza [49].

Wazodylacyjny mechanizm działania karwedilolu i nebiwołolu predysponuje te leki do stosowania w stabilnej chorobie wieńcowej. W odróżnieniu od beta-adrenolityków I i II generacji mają one bowiem bardziej korzystny wpływ na rezerwę wieńcową [50]. Udowodniono, że nawet kardioselektywne beta<sub>1</sub>-adrenolityki — atenolol i metoprolol — obniżają *de facto* rezerwę wieńcową, prawdopodobnie w mechanizmie wazokonstrykcji naczyń wieńcowych [51]. Brakuje podobnych badań dla beta-adrenolityków bardziej kardioselektywnych. Pozytywny wpływ zarówno karwedilolu, jak i nebiwołolu na rezerwę wieńcową raportowano w wielu badaniach, chociaż z niewielką liczbą badanych [52].

Korzystny wpływ wazodylacyjnych beta-adrenolityków na mikrokrążenie ujawnia się również w innych łóżyskach naczyniowych, których dysfunkcja często koreluje i współlistnieje z miażdżycą naczyń wieńcowych. Tym właśnie należy tłumaczyć szczególnie korzystne, raportowane dla nebiwołolu, oddziaływanie na zdolność erekcji u mężczyzn w porównaniu z innymi beta-adrenolitykami [53].

Tradycyjnie uważano, że wysoce kardioselektywne beta-adrenolityki powinny, z punktu widze-



nia patofizjologii, stanowić preferowany wybór w chorobie niedokrwiennej serca. Pogląd ten w chwili obecnej, za sprawą randomizowanych badań klinicznych z karwedilolem, ewoluuje do twierdzenia o preferowaniu beta-adrenolityków kardioselektywnych lub wazodylatacyjnych. Wobec braku odpowiednich liczebnie, prospektywnych, długotrwałych, randomizowanych badań (lek *v.* placebo lub porównanie beta-adrenolityków pomiędzy sobą metodą *head to head study*) dotyczących korzyści stosowania poszczególnych beta-adrenolityków w chorobie niedokrwiennej serca, wybierając lek, jesteśmy zmuszeni w tym wskazaniu w większym stopniu oprzeć się na przesłankach farmakologicznych, patofizjologicznych i intuicji klinicznej, nawet jeżeli dany beta-adrenolityk nie ma dostępnego w tak zwanej charakterystyce produktu leczniczego zarejestrowanego wskazania klinicznego do stosowania w stabilnej chorobie wieńcowej. Nie wchodząc w dyskusję o stosowaniu leków poza zarejestrowanym wskazaniem klinicznym (*off label use*), warto pamiętać, że choroba niedokrwienne serca w zdecydowanej większości przypadków współistnieje z nadciśnieniem tętniczym, zwalniając nas od tych dywagacji i nierozstrzygniętego wciąż na świecie sporu na temat stosowania leków *off label*. W tym kontekście warto przypomnieć, że nebiwolol jest aktualnie uważany przez część badaczy i klinicystów za najbardziej kardioselektywny beta-adrenolityk [54], o najlepiej udokumentowanym korzystnym wpływie na generowanie NO przez śródbłonek.

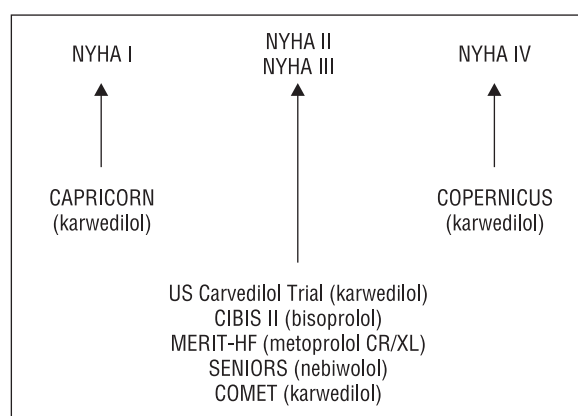
### Miejsce wazodylatacyjnych leków beta-adrenolitycznych w terapii niewydolności serca

W obowiązujących w Polsce zaleceniach ESC dotyczących terapii niewydolności serca [55], dopuszcza się stosowanie czterech beta-adrenolityków: dwóch wazodylatacyjnych (karwedilol, nebiwolol) oraz dwóch niemających tych właściwości (bisoprolol, metoprolol XL).

O ile eksperci tworzący te zalecenia uznali, że w przypadku wszystkich czterech beta-adrenolityków istnieją udokumentowane korzyści w zakresie terapii niewydolności serca, w praktyce tylko jeden z nich (karwedilol) był testowany w klasycznej objawowej i bezobjawowej niewydolności serca w prewencji pozawałowej, co miało miejsce w badaniu *Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left-Ventricular Dysfunction* (CAPRICORN) [56]. Także on, również jako jedyny, jest przebadany w każdej klasie niewydolności serca według klasyfikacji *New York Heart Association* (NYHA). W badaniu *Study of Effects of Nebivolol Intervention on*

*Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure* (SENIORS) nebiwolol zmniejszał ryzyko ocenianych łącznie: całkowitej śmiertelności i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, chociaż nie wpływał na ryzyko pojedynczych punktów końcowych [57]. Badanie to pozostaje jednak jedynym z największych randomizowanych badań klinicznych z beta-adrenolitykami w niewydolności serca dedykowanych osobom w podeszłym wieku. Nebiwolol był w nim dobrze tolerowany, a większość osób w podeszłym wieku dochodziła do dobowej dawki 10 mg tego leku. Z kolei w nierandomizowanym badaniu obserwacyjnym *Carvedilol Open Label Assessment* (COLA II) również karwedilol był dobrze tolerowany w grupie osób po 70. roku życia z niewydolnością serca, nawet tych z wyjściowo niskimi wartościami częstości akcji serca i ciśnienia tętniczego [58].

W klasycznym, randomizowanym, prospektywnym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu *Carvedilol Or Metoprolol European Trial* (COMET), obejmującym 3029 pacjentów z niewydolnością serca w skali NYHA II–IV, wykazano wyższość karwedilolu nad metoprololem w zakresie rokowania i ryzyka zgonu w tej populacji [59]. Nieznane są szersze badania prospektywne porównujące ze sobą karwedilol z nebiwololem w niewydolności serca. Dotąd opublikowane badania tego typu są trudne do interpretacji z uwagi na przyjęte w schematach randomizacji kontrowersyjne dawki docelowe obu leków (karwedilol 2 × 25 mg *v.* nebiwolol 5 mg) [60]. W związku z tym siła dowodów wynikających z całego spektrum dużych badań klinicznych przemawia w dużym stopniu za karwedilolem jako preferowanym beta-adrenolitykiem w tym wskazaniu klinicznym (ryc. 3).



**Rycina 3.** Przykładowe populacje pacjentów włączonych do dużych badań klinicznych dotyczących zastosowania leków beta-adrenolitycznych u pacjenta z niewydolnością serca w kontekście ich klasyfikacji w skali NYHA; COPERNICUS — *Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial*; CIBIS II — *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II*; MERIT-HF — *Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure*; objaśnienia pozostałych akronimów w tekście

## Miejsce wazodylatacyjnych leków beta-adrenolitycznych w terapii pacjentów z cukrzycą i zespołem metabolicznym

Tradycyjnie beta-adrenolityki były uważane za leki pogarszające insulinowrażliwość, zwiększające ryzyko wystąpienia cukrzycy w przyszłości oraz pogarszające kontrolę glikemii i gospodarki lipidowej u chorych z już zdiagnozowaną cukrzycą. Wyrażano pogląd, że beta-adrenolityki pozbawione właściwości wazodylatacyjnych istotnie redukują przepływ obwodowy, a tym samym zmniejszają możliwości pobierania glukozy przez obwodowe mięśnie szkieletowe. Poglądy te znalazły potwierdzenie w badaniach klinicznych ostatnich dwóch dekad, w których wpływ metaboliczny różnych beta-adrenolityków okazał się dalece odmienny i niepoddający się w żadnym wypadku „efektowi klasy”. W przypadku niektórych beta-adrenolityków (badane beta-adrenolityki wazodylatacyjne: karwedilol, celiprolol, dilewalol) wykazano wręcz silne działanie polepszające insulinowrażliwość, którego skala może być porównana do stosowania tiazolidinedionów [61].

Szczególne miejsce beta-adrenolityków wazodylatacyjnych w grupie pacjentów z zespołem metabolicznym potwierdzono w badaniu COMET, w którym u pacjentów z niewydolnością serca losowo przydzielonych do leczenia karwedilolem znamienne rzadziej (względne zmniejszenie ryzyka o 22%) rozwijała się cukrzyca *de novo* w porównaniu z chorymi, którym przydzielono do stosowania metoprololu [59].

W badaniach porównujących karwedilol z metoprololem u chorych na cukrzycę typu 2 karwedilol skuteczniej poprawiał czynność śródbłonna naczyń, a działanie to nie było do końca zależne od lepszego wpływu na kontrolę glikemii i od działania antyoksydacyjnego [62]. Co prawda w badaniu porównującym efekty metaboliczne karwedilolu i bisoprolu w grupie pacjentów z niewydolnością serca oba beta-adrenolityki nie zmieniały wartości glikemii na czczo po 6 miesiącach terapii, ale tylko terapia karwedilolem wiązała się z istotną redukcją osoczowej insulinemii i insulinooporności. Efekt ten był obserwowany nawet mimo tego, że w grupie karwedilolu wzrastało stężenie leptyny i masa ciała [63].

W randomizowanym prospektywnym badaniu klinicznym porównującym karwedilol z atenololem w grupie osób nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącą cukrzycą ten pierwszy, w odróżnieniu od beta-adrenolityka kardioselektywnego, po 6 miesiącach terapii istotnie statystycznie [64]:

- obniżał stężenie cholesterolu całkowitego;
- obniżał stężenie triglicerydów;

- podwyższał stężenie cholesterolu frakcji HDL;
- obniżał poziom glikemii na czczo;
- obniżał wartość hemoglobiny glikowanej;
- obniżał oznaczaną insulinemię.

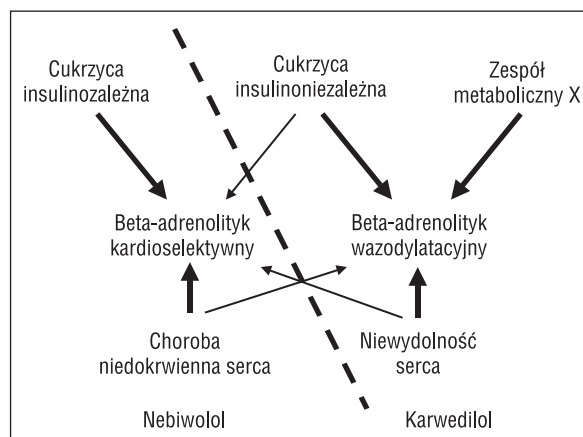
W znacznie większym randomizowanym, prospektywnym badaniu klinicznym *Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertension* (GEMINI) obserwowano istotny statystycznie, około 9-procentowy spadek insulinooporności u chorych na cukrzycę, którzy byli leczeni karwedilolem, w porównaniu z brakiem wpływu na insulinowrażliwość metoprololu. Podobnie w drugiej grupie odnotowano istotne statystycznie zwiększenie stężenia odsetkowego hemoglobiny glikowanej ( $HbA_{1c}$ ), przy niezmienionym stężeniu  $HbA_{1c}$  w grupie pierwszej [65]. W badaniu GEMINI metoprolol wypadł gorzej od karwedilolu zarówno w zakresie wpływu na mikroalbuminurię, jak i na masę ciała (średni wzrost o 1,2 kg w grupie metoprololu i brak zmiany masy ciała w grupie karwedilolu). Badanie to, zrealizowane z udziałem 1235 pacjentów, w opinii autorów niniejszego konsensusu stanowi jeden z najlepszych dowodów skłaniających do preferowania tego beta-adrenolityka w grupie chorych na cukrzycę typu 2. Podobne badania, ale z udziałem mniejszych populacji, obejmowały porównania nebiwololu z metoprololem, również wskazując na korzystniejsze wyniki metaboliczne przy terapii tym pierwszym lekiem [66].

W przypadku gdy cukrzyca powikłana jest nefropatią, dodatkowy wpływ beta-adrenolityków wazodylatacyjnych na poprawę przesączania kłębuszkowego wydaje się szczególnie ważny. Od kilku lat istnieją znakomite dowody eksperymentalne, że zarówno karwedilol, jak i nebiwolol, w mechanizmie ATP-zależnym mogą zwiększać dostępność NO w mikrokrążeniu kłębuszków nerkowych [67]. Obecnie brakuje podobnych badań dla innych beta-adrenolityków.

W cukrzycy insulinozależnej, w której obawiamy się maskowanej hipoglikemii, beta-adrenolityki wysoce kardioselektywne są tradycyjnie preferowane, a wazodylatacyjny nebiwolol jest jednocześnie wysoce kardioselektywny. W kontekście tych rozważań patofizjologicznych, wspartych badaniami klinicznymi, przede wszystkim z karwedilolem, beta-adrenolityki wazodylatacyjne (karwedilol, nebiwolol) należy uznać za preferowane leki tej grupy u wszystkich pacjentów z zespołem metabolicznym i z cukrzycą.

## Podsumowanie

Beta-adrenolityki nadal należą do podstawowych leków stosowanych w terapii hipotensyjnej. Jednak



**Rycina 4.** Proponowany wybór leku beta-adrenolitycznego u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym w zależności od towarzyszących powikłań sercowo-naczyniowych i metabolicznych

ze względu na relatywnie niższą skuteczność w prewencji udaru mózgu osiąganą w dużych badaniach klinicznych i mniejszą efektywność w obniżaniu ciśnienia centralnego w aortalii, co wiąże się z działaniem chronotropowoujemnym leków beta-adrenolitycznych, ich pozycja w ostatnich latach osłabła. Znalazło to odzwierciedlenie w zaleceniach ESH/ESC z 2007 roku i ich aktualizacji przez ekspertów ESH w 2009 roku, które zwracają jednocześnie uwagę na korzystne różnice w działaniu beta-adrenolityków wazodylatacyjnych. Te odmienne właściwości hemodynamiczne beta-adrenolityków wazodylatacyjnych sprawiają, że takie leki, jak karwedilol i nebiwolol powinny być preferowane w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym. Z kolei dodatkowe właściwości receptorowe (karwedilol — blokada receptorów  $\alpha_1$ , nebiwolol — aktywacja receptorów  $\beta_3$ ), korzystny wpływ na parametry metaboliczne (karwedilol) i funkcję śródbłonna (nebiwolol), a także wyniki dużych prób klinicznych (karwedilol) stanowią mocne przesłanki do preferowania beta-adrenolityków III generacji w nadciśnieniu tętniczym z towarzyszącą cukrzycą, zespołem metabolicznym lub w przypadku przebytych powikłań sercowo-naczyniowych i współistniejących chorób układu krążenia. Propozycję naszego algorytmu obejmującego pozycjonowanie beta-adrenolityków wazodylatacyjnych w tych grupach chorych przedstawiono na rycinie 4.

### **Deklaracja konfliktu interesów dotyczącego niniejszego opracowania**

Współautorzy stanowiska ekspertów zgłaszają konflikt interesów w postaci uczestnictwa w sesjach satelitarnych lub panelach eksperckich, lub bada-

niach klinicznych sponsorowanych przez następujących producentów beta-adrenolityków wazodylatacyjnych: K.J.F. — Actavis, Adamed, BerlinChemie, Egis, Krka, Polfa Warszawa, Polpharma; A.T. — Adamed, Egis, Polpharma, SwissPharm; D.C. — Adamed, Egis, Polpharma; S.G. — Adamed, Egis, Polfa Warszawa, Polpharma; K.N. — Adamed, BerlinChemie, Egis, Krka, SwissPharm; G.O. — Adamed, Egis, Krka, Polfa Warszawa, Polpharma; J.S. — Adamed, Egis, Krka, Polfa Warszawa, Polpharma; K.W. — BerlinChemie, Egis, Krka.

### **Piśmiennictwo**

1. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
2. Black J.W., Crowther A.F., Shanks R.G. i wsp. A new adrenergic betareceptor antagonist. *Lancet* 1964; 1: 1080–1081.
3. Prichard B.N., Gillam P.M. Use of propranolol in treatment of hypertension. *Br. Med. J.* 1964; 5411: 725–727.
4. The 1980 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Intern. Med.* 1980; 140: 1280–1285.
5. The 1984 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Intern. Med.* 1984; 144: 1045–1057.
6. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–1252.
7. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
8. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053.
9. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
10. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545–1553.
11. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care NICE/BHS; 2006. [www.nice.org.uk/CG034](http://www.nice.org.uk/CG034).
12. Campbell N., Onysko J. for the Outcomes Research Task Force. The Outcomes Research Task Force and the Canadian Hypertension Education Program (CHEP). *Can. J. Cardiol.* 2006; 22: 556–558.
13. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. i wsp. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on

hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 27: 2121–2158.

14. Bangalore S., Sawhney S., Messerli F.H. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1482–1489.

15. Filipiak K.J., Grabowski M., Opolski G. *Farmakologia kliniczna leków beta-adrenolitycznych*. W: Grodzicki T., Januszewicz A., Opolski G. (red.). *Leki beta-adrenolityczne w chorobach układu sercowo-naczyniowego*. Wyd. Medyczne Via Medica, Gdańsk 2004: 1–42.

16. Remme W.J., Cleland J.G., Erhardt L. i wsp. Effect of carvedilol and metoprolol on the mode of death in patients with heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2007; 9: 1128–1135.

17. Opie L., Yusuf S. Beta-blocking agents. W: Opie L.H., Gersh B. (red.). *Drugs for the heart*. Wyd. 6. Philadelphia, W.B. Saunders Company 2005: 1–32.

18. Filipiak K.J. Miejsce nebiwololu we współczesnej farmakoterapii kardiologicznej. Mój punkt widzenia. W: Grabowski M., Kostka-Jeziorny K., Filipiak K.J. *Nebivolol*. Biblioteka Cardiology Journal. Wyd. Via Medica, Gdańsk 2010.

19. Kasiske B.L., Ma J.Z., Kalil R.S.N., Louis T.A. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 133–141.

20. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–207.

21. Sharma A.M., Pischon T., Hardt S. i wsp. Hypothesis: beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37: 250–254.

22. Lijnen P. Biochemical mechanisms involved in the  $\beta$ -blocker-induced changes in serum lipoproteins. *Am. Heart J.* 1992; 124: 549–556.

23. Mancia G., Grassi G., Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J. Hypertens.* 2006; 24: 3–10.

24. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P. i wsp. A metaanalysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am. J. Med.* 2003; 115: 41–46.

25. Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M. i wsp. for the European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) — a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422–2427.

26. Schiffrin E.L., Deng L.Y. Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and beta-blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25: 699–703.

27. Bells D.S., Bakris G.L., McGill J.B. Comparison of carvedilol and metoprolol on serum lipid concentration in diabetic hypertensive patients. *Diabetes Obes. Metab.* 2008; 11: 234–238.

28. Celik T., Iyisoy A., Kursaklioglu H. i wsp. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2006; 24: 591–596.

29. Kaiser T., Heise T., Nosek L. i wsp. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J. Hypertens.* 2006; 24: 1397–1403.

30. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. i wsp. for the CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure lowering drugs

on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–1225.

31. Messerli F.H., Grossman E. Beta-blockers in hypertension: is carvedilol different? *Am. J. Cardiol.* 2004; 93 (supl.): 7B–12B.

32. Marchi F., Ciriello G. Efficacy of carvedilol in mild to moderate essential hypertension and effects on microalbuminuria: a multicenter, randomized, open-label, controlled study versus atenolol. *Adv. Ther.* 1995; 12: 212–221.

33. Moser M., Frishman W. Results of therapy with carvedilol, a beta-blocker vasodilator with antioxidant properties, in hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 15S–22S.

34. Lee J., Lee M., Kim J.U. i wsp. Carvedilol reduces plasma 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in mild to moderate hypertension. Pilot study. *Hypertension* 2005; 45: 986–990.

35. Sakiewicz W., Szczęch R., Narkiewicz K. Beta-adrenolityki u pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 — korzystny wpływ karwedilolu na profil metaboliczny. *Przewodnik Lekarza* 2009; 10: 140–144.

36. Dandona P., Ghanim H., Brooks D.P. Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease. *J. Hypertens.* 2007; 25: 731–741.

37. Matsui H., Morishima I., Numaguchi Y. i wsp. Protective effects of carvedilol against doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats. *Life Sci.* 1999; 65: 1265–1274.

38. Oliveira P.J., Bjork J.A., Santos M.S. i wsp. Carvedilol-mediated antioxidant protection against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2004; 200: 159–168.

39. Opolski G., Krzakowski M. (red.). *Postępowanie w powikłaniach sercowo-naczyniowych w raku piersi*. Rekomendacje Krajowego Nadzoru Kardiologicznego i Onkologicznego dotyczące bezpieczeństwa kardiologicznego u chorych na raka piersi. Wyd. Mededu, Warszawa 2010: 1–232.

40. Ignarro L.J. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third-generation beta-blocker. *Blood Press.* 2004; 13 (supl. 1): 3–17.

41. Veverka A., Nuzum D.S., Jolly J.L. Nebivolol: a third-generation beta-adrenergic blocker. *Ann. Pharmacother.* 2006; 40: 1353–1360.

42. Sarzani R., Bordicchia M., Scappini L. i wsp. Lipolysis and uncoupling protein 1 (UCP1) expression in human visceral adipocytes are induced by nebivolol but not by other beta-1-blockers. Presented at ESC Congress, Barcelona, 2009.

43. Wikstrand J., Warnold I., Tuomilehto J. i wsp. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertension* 1991; 17: 579–588.

44. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br. Med. J.* 1985; 291: 97–103.

45. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br. Med. J.* 1992; 304: 404–411.

46. Wilhelmsen L., Berglund G., Elmfeldt D. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J. Hypertens.* 1987; 5: 561–572.

47. The IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J. Hypertens.* 1985; 3: 379–392.



48. Marfella R., Siniscalchi M., Nappo F. i wsp. Regression of carotid atherosclerosis by control of morning blood pressure peak in newly diagnosed hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 308–318.
49. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar hemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press.* 2004; 13 (supl. 1): 18–33.
50. Galderisi M., D'Errico A. Beta-blockers and coronary flow reserve. The importance of a vasodilatory action. *Drugs* 2008; 68: 579–590.
51. Kern M.J., Ganz P., Horowitz D.J. i wsp. Potentiation of coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1983; 67: 1178–1185.
52. Gulu H., Erdogan D., Caliskan M. i wsp. Different effects of atenolol and nebivolol on coronary flow reserve. *Heart* 2006; 92: 1690–1691.
53. Boydak B., Nalbantgil S., Fici F. i wsp. A randomized comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlorthalidone on the sexual function of hypertensive men. *Clin. Drug Invest.* 2005; 25: 409–416.
54. Muenzel T., Gori T. Nebivolol — the somewhat different beta-adrenergic receptor blocker. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 1491–1499.
55. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. for the Task Force. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur. Heart J.* 2008; 19: 2388–2442.
56. Dargie H.J., Colluci Y., Ford L. i wsp. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1385–1390.
57. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. i wsp. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur. Heart J.* 2005; 26: 215–225.
58. Macdonald P.S., Hill J., Krum H. The impact of baseline HR and BP on the tolerability of carvedilol in the elderly. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2006; 6: 401–405.
59. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. i wsp. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7–13.
60. Patrianakos A.P., Parthenakis F.I., Mavrikakis H.E. i wsp. Comparative efficacy of nebivolol versus carvedilol on left ventricular function and exercise capacity in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. A 12-month study. *Am. Heart J.* 2005; 150: 985.e9–985.e18.
61. Jacob S., Balletshofer B., Henriksen E.J. i wsp. Beta-blocking agents in patients with insulin resistance: effects of vasodilating beta-blockers. *Blood Press.* 1999; 8: 261–268.
62. Bank A.J., Kelly A.S., Thelen A.M. i wsp. Effects of carvedilol versus metoprolol on endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20: 777–783.
63. Kovacic D., Marinsek M., Gobec L. i wsp. Effect of selective and non-selective beta-blockers on body weight, insulin resistance and leptin concentration in chronic heart failure. *Clin. Res. Cardiol.* 2008; 97: 24–31.
64. Giugliano D., Acampora R., Marfella R. i wsp. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1997; 126: 955–959.
65. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. i wsp. Metabolic effects of carvedilol versus metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227–2236.
66. Fogari R., Zoppi A., Lazzari P. i wsp. Comparative effects of nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes. *J. Hum. Hypertens.* 1997; 11: 753–757.
67. Kalinowski L., Dobrucki L.W., Szczepanska-Konkel M. i wsp. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP Efflux. A novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation* 2003; 107: 2747–2752.